

## BİSFOSFONATLARA BAĞLI OLARAK ÇENE KEMİKLERİNDE GELİŞEN OSTEONEKROZ (BON) VE GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

### BISPHOSPHONATE RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS (BRONJ) AND THE CURRENT TREATMENT MODALITIES

Yrd. Doç.Dr. İsmail Doruk KOÇYİĞİT\* Dt. Süleyman KAMAN\*  
Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL\* Prof. Dr. Umut TEKİN\*  
Prof. Dr. Hakan H. TÜZ\*

**Makale Kodu/Article code:** 895  
**Makale Gönderilme tarihi:** 10.08.2012  
**Kabul Tarihi:** 05.06.2013

#### ÖZET

Bisfosfonatlar günümüzde kemik metabolizmasıyla ve kanser tedavisi ile ilgili çok sayıda hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlacın uzun süre kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozla ilişkili bir çok vaka raporu ve çalışma mevcut olmasına rağmen ilacın osteonekrozun etiolojisinde nasıl bir rol oynadığı hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada bisfosfonatların kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, radyolojik bulguları, kullanımına bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar ve osteonekrozun oluşmasını önlemeye yönelik yapılması gerekenler ve güncel tedavi yaklaşımı hakkında bilgi verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Bisfosfonat, kemik, nekroz, tedavi

#### ABSTRACT

Recently bisphosphonates are widely used for treatment of many bone metabolism related disease and cancer treatment. There are lots of case reports and studies concerned with the jaw bone osteonecrosis which depends on long term use of the bisphosphonates. However, the role of bisphosphonates in the etiology of osteonecrosis is still unclear. The purpose of this report is giving broadly information about the chemical structures of bisphosphonates, mechanisms of action, radiographic findings, complications and current treatment modalities. Actual prevention methods of the osteonecrosis are also discussed.

**Key Words:** Bisphosphonate, bone, necrosis, treatment

#### GİRİŞ

Ondokuzuncu yüzyıl ortalarında Alman kimyagerler tarafından üretilen bisfosfonatlar, ilk olarak endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını engellemek için kullanılmışlardır<sup>1</sup>. Bisfosfonatların biyolojik özelliklerinin 1968'de rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları gündeme gelmiştir ve ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılmışlardır<sup>2</sup>

Bisfosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Aralarındaki kimyasal farklılık bisfosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar.

Bisfosfonatlar merkezlerindeki karbon ile kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar, periferel zincirleri (R1, R2) ise değişkendir. R2 zinciri antirezorptif mekanizmadan sorumlu major zincir azot grubudur<sup>1,3</sup>.

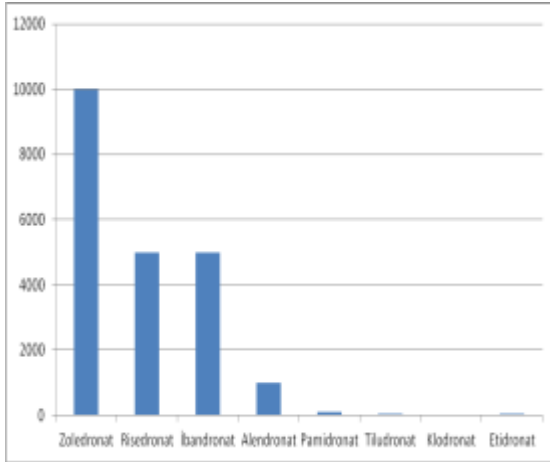
Nitrojen içermeyen bisfosfonatlar 1. jenerasyon bisfosfonatlar olarak da adlandırılan en eski bisfosfonatlardır. R2 zincirleri kısadır ve nitrojen içermezler. Kemik dokuya ulaştıkları zaman osteoklastlar tarafından yakalanarak hücre içinde adenosin trifosfat (ATP) toksik analoglarına dönüştürülürler ve etkilerini bu yolla gösterirler<sup>3</sup>. Vücutta çok hızlı metabolize edilirler<sup>3</sup>. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar: Etidronat, Tiludronat, Klodronat.

Nitrojen içeren bisfosfonatların (aminobifosfonatlar), nitrojen içeren uzun R2 zincirleri vardır.

\* Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D



Nitrojen içermeyen bifosfonatlardan 100–2000 kat daha güçlüdürler (Tablo 1). Antirezorptif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler. Nitrojen içeren bifosfonatlar: Alendronat, Risedronat, Pamidronat, Zoledronat, İbandronat.



Tablo 1. Etidronatın osteonekroz oluşturma riski 1 kabul edildiğinde;

Bifosfonatların lipid afiniteleri düşük olduğundan gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri de düşüktür. Bu nedenle ilacın %50'si kemikler tarafından emilip, geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır. Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30dakika - 2saat) kemikle bir kez birleştiklerinde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler. Bifosfonatlar özellikle aktif remodelasyon alanlarında hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesil-difosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite baskılanmış olur<sup>4,5</sup>.

Bifosfonatlar olgunlaşmış osteoklastlara olduğu gibi olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki gösterebilirler<sup>6</sup>. Bu sayede kemikte rezorptif aktivite ve buna bağlı olarak yenilenme miktarında azalmaya neden olurlar<sup>1</sup>. Bifosfonatların osteoblastlara olan etkisi osteoklastlara olan etkisi kadar iyi açıklanamamıştır. Aminobifosfonatlar teröpatik doz-

larda osteoblast diferansiyasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle ederler. Yüksek dozlarda ise bisfosfonatlar, osteoblastlara sitotoksik etki göstererek apoptozislerine neden olurlar<sup>6</sup>. Bisfosfonatlar tümöral hücrelerde apoptozise neden olarak ve kemikteki tümör hücrelerinin intraselüler matrikse geçmesine engel olarak tümör invazyonunu engellerler. Ayrıca anti-anjiyojenik etkileri, metastazı önleyerek anti-tümöral etkilerine katkı sağlamaktadır. Bisfosfonatların endotel hücre proliferasyonunu, adezyonunu ve migrasyonunu bozduğu invitro olarak gösterilmiştir. Bisfosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu, kemik yüzeyini örten yumuşak dokuda toksik etki oluşturlar. Bisfosfonatların mevalonat yolundaki farnesil difosfat sentetaz enzimini inhibe etmeleri nedeniyle epitelde oral keratinositlerin apoptozisine neden olmadan hücre proliferasyonu inhibe edilmiş olur. Buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğü bozulur ve iyileşme gecikir<sup>7,8</sup>.

#### Endikasyonları ve Klinik Uygulaması:

Bifosfonatlar postmenapozal dönemde kadınlarda profilaktik veya teröpatik amaçlı olarak kemik mineral densitesini artırdığı ve osteoporozla bağlı oluşan kemik kırıklarını azalttığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar ayrıca yaşlanmaya, glukokortikoid kullanımına ve östrojendeki azalmaya bağlı olarak kemikte oluşan kitlesel azalmayı engellemektedir. Paget's hastalığı, fibröz displazi, heterotropik osifikasyonlar<sup>9,10</sup>, ankilozan spondilit<sup>11</sup> gibi kemikle ilişkili hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir. Göğüs, prostat ve akciğer gibi kemiğe metastaz özelliği olan kanserlerin tedavisinde anti-tümöral etkisi nedeniyle kullanılmaktadır<sup>4</sup>. Malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemiyi azaltmak için etkili şekilde kullanılmaktadırlar<sup>9</sup>. Multiple myeloma'da osteoklastik aktivitenin stimüle olması sonucu oluşan iskeletsel komplikasyonları önlemeye yönelik kullanılmaktadır. Osteogenezis imperfektalı çocuklarda kemik frajilitesini azaltmak amacıyla<sup>9</sup> ve ayrıca Gaucher Sendromunun kemik lezyonlarının tedavisinde de bisfosfonatlar kullanılmaktadır<sup>11</sup>.

#### Sistemik Bisfosfonat Kullanımının Oral Kavitedeki Sert Dokular üzerindeki etkileri:

##### 1. Osteonekroz (Osteonekroz):

Bifosfonatlar alveol kemiği gibi yüksek yenilenme oranına sahip olan kemiklerde ve komşu yumuşak dokuda yüksek oranda birikirler. Buna bağlı olarak mu-

koza bütünlüğünün bozulması halinde yara iyleşmesinin gerçekleşmediği ve açıkta kalan çene kemiklerinde sekonder enfeksiyonların olduğu, ilerleyen dönemde de osteonekroza dönüştüğü düşünülmektedir<sup>7,8</sup>.

Bisfosfonatlar teropatik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe ederken, osteoblastları ise stimule ederler. Osteoblastların reseptör aktivatör nükleer k $\beta$  ligand (rankl) üreterek uyardığı fizyolojik kemik rezorpsiyonunu ise engellemezler ve kemik metabolizmasına daha az sitotoksik etki oluştururlar. Bisfosfonatların yüksek dozda kullanılması ise hem osteoblastlar hem de osteoklastlarda hücre içi kalsiyum birikmesine neden olarak sitotoksik etki oluşturur. Buna bağlı olarak kemik yenilenme mekanizması bozulur ve gereken remodelasyon gerçekleşemez. Kemikte yenilenmenin azalması avasküler nekroz riskini artırır<sup>6</sup>. Kemikte osteoklastik aktivite başladığı zaman, oluşan yeni kemik matriksinin matürasyonu için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Kemikte rezorpsiyonun azalmasıyla birlikte apozisyonunda azalmaya başlar; kemik tamir metabolizması, büyüme-gelişme kapasitesi ve kalitesi bozulur. Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler. Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlar<sup>13</sup>.

Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olması, oral kavitede asla aseptik bir ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini artırır<sup>12</sup>.

## 2.Diş sürmesinde gecikme:

Pediyatrik dönemde uygulandığı takdirde diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktiviteyi baskıladığı için diş sürme yolunda direnç oluşmasına ve buna bağlı olarak erüpsiyonda gecikmeye neden olmaktadır. Pediyatrik hasta grubunda etik açıdan bu konuda klinik çalışma yapılması sınırlıdır. Farelerde üzerinde yapılan bir çalışmada bisfosfonatların anlamlı ölçüde ortodontik diş hareketini azalttığı belirlenmiştir. Osteopetroziste olduğu gibi alveol kemiğinde diş hareketlerine karşı direnç oluşmaktadır<sup>11</sup>.

## Osteonekrozun Klinik Bulguları

Osteonekrozun klinik bulgularında devital, ekspoze kemik yüzeyi, spontan ağrı, provake ağrı,

dişlerde hassasiyet, mukozada ülserasyon, dişeti ve kemikte inflamasyonun tüm bulguları, akut abse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitozis, deride fistül, parestezi, anestezi, Aktinomiçes enfeksiyonu, maksiler sinüzit veya oroantral fistül gibi spesifik olmayan bir çok bulgu olabilir<sup>14</sup>. Bazı bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularında kemiğin üzerini örten mukoza bütünlüğü henüz bozulmamış olabilir. Ancak nekrotik kemiğin üzerinde olan bu mukoza bölgesi enfeksiyon varlığını destekleyecek eritem, ödem ve ağrı gibi bulgulara sahip olup zamanla fistülize olabilir.

Bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekroz (BON) vakalarında maksilla veya mandibulada parestezi şikâyetlerine rastlanabilir. Parestezi süreklilik göstermeyebilir. Mukoza bütünlüğünün bozulmadığı hastalarda paresteziyi destekleyecek herhangi bir patolojik bulgu panoramik radyografilerde fark edilemeyebilir. Bu tür hastalarda ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Bu safhanın ardından bir dental girişimi takiben veya kendiliğinden mukoza açılıp kemik açığa çıkabilir. Kemik yüzeyi grimsi sarı renkte ve düzensizdir. Çevre yumuşak dokunun ağrılı, eritemli ve ödemli olmasının yanı sıra bu bulgulara lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi ilave olabilir<sup>15</sup>(Resim 1).



Resim 1. Yetmiş iki yaşında prostat kanseri nedeniyle 2 yıl boyunca intravenöz bisfosfonat (Zometa Iv 4 Mg 1 Flakon Novartis ) kullanan erkek hastanın alt çene sol molar bölgesinde diş çekimini takiben oluşmuş BON ile uyumlu nekrotik ve enflamasyonlu kemik alanları görülmektedir.

BON gelişmesi halinde yaşanan estetik ve fonksiyonel zorluklar, ilerleyen sinüzite bağlı solunum yolu tıkanıklığı, ağrı, hastanın yaşamını olumsuz etkiler. Özellikle kemoterapi, kortikosteroid tedavisi gibi vücudun bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler

maksillada enfeksiyonun sinüzite ve komşu dokulardan göze, meninkse ve beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir. Kontrol altına alınamayıp ilerleyen olgularda özellikle alt çenede kütanoz fistül gelişebilir. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda bisfosfonat nekrozları çok daha şiddetli seyretmekte olup alt çenede patolojik fraktürler gelişebilir<sup>16</sup>.

### **Radyolojik Bulgular ve Değerlendirme**

Osteonekrozun başlangıç fazlarında spesifik olmayan radyolojik bulgular vardır. Periodontal aralıkta geniş leme görülür. Lezyon ilerledikçe geniş radyolüsent alanlar görülür ve bazen çene kemiği fraktürleri ile sonuçlanabilir. Trabeküler yapının genişlik, mineral densitesi, lakünleri, trabekül formasyonunda değişiklikler meydana gelir. Kortikal kemikte erozyon oluşur. Aynı anda periosteal yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu gözlenir. Radyonükleotid kemik taramaları kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini en iyi görüntüleyen tekniklerdir. Bu taramalar osteonekrozun erken tanısında yardımcı olabilir<sup>17</sup>.

Konvansiyonel dental radyografiler osteosklerotik, osteolitik, reaktif periostlu miks lezyonların, patolojik fraktürlerin saptanmasında yardımcı olur. Lamina duranın osteosklerozi metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisidir. Kemik sintigrafileri ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri BON için en iyi tarama yöntemleridir. Sorunun erken tanısının yanı sıra sınırlarının belirlenmesine de yardımcı olur. TC99 methylene diphosphonate ile alınan kemik sintigrafisiyle metastatik kanser veya multipl myeloma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada olguların %66'sında radyoizotop tutulumu farklılığı saptanmış ve bu bölgelerde daha sonra BON geliştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, tetkiklerin iyi irdelenmesi gerekmektedir. Bu tür görüntüleme yöntemlerinin sonuçları nekrotik kemiğin rezeke edileceği olgularda sınırların belirlenmesi açısından da önemlidir<sup>18</sup>.

### **Ayırıcı tanılar**

Osteoradyonekroz, osteomyelit, multiple myeloma, çene kemiği metastazlarında klinik tablo bisfosfonata bağlı oluşan osteonekrozla karışabilir. BON olduğu düşünülen klinik tablo kemikteki metastazı gizleyebilir ya da hem osteonekroz hem metastaz bir arada görülebilir<sup>19</sup>. BON, maksiller ya da mandibuler

kemiğin ekspoz olmasına neden olan diğer koşullar olan, osteomyelite neden olan enfeksiyonlar, osteoradyonekrozis, kemik tümörleri ya da metastazları, travma, herpes zoster enfeksiyonu ile alakalı osteonekrozis, lingual korteksin benign sekestrasyonu, nekrotik ülseratif periodontitis, ağır metallerin aşırı absorpsiyonu, nevraljinin tetiklediği kavitesyonel osteonekrozis'ten ayırt edilmelidir<sup>20</sup>. Diğer kemik ekspozlarının BON'dan ayrılması için hastada geçmişte ya da halen oral ya da İ.V. bisfosfonat kullanmakta olup olmadığının irdelenmesi için iyi bir anamnez alınmalıdır ve özellikle İ.V. bisfosfonat kullanımı aklı BON'u getirmelidir.

### **Histopatolojisi**

BON'un histolojik yapısı incelendiğinde kemik iliğinde fibrozisle birlikte akut-kronik inflamatuvar hücreler, plazma hücreleri ve çeşitli fungal-bakteriyel mikroorganizma kolonizasyonları görülmektedir. Mikrobiyolojik incelemede primer olarak aktinomycesler olmak üzere, enterokoklar, kandida albicans, hemofilus influenza, alfa hemolitik streptokoklar, laktobasiller, enterobakterler ve klebsiella pnömonia türleri izole edilmiştir<sup>21</sup>.

### **Bisfosfonata bağlı oluşan çene nekrozlarının sıklığı**

İlk BON olgusu 2003-2004 yılları arasında Marx ve ark. tarafından aminobisfosfonat kullanan hastalarda bildirilmiştir<sup>13</sup>. BON, ilacın kullanım süresine, dozuna, verilme yoluna (oral/i.v.), ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik sağlık sorununa, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddette ortaya çıkar. BON, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte olup kompakt kemik yapısı nedeniyle alt çene, üst çeneye nazaran daha fazla etkilenmektedir. BON'un görülme sıklığı maksillada %16,7 ile %38,8, mandibulada %55,5 ile %83,3 arasında iken her iki çenede görülmesi ise %5,7 ile %14 olarak bildirilmektedir<sup>22</sup>. BON genellikle diş çekimi ya da oral cerrahi işlem sonrasında gelişebildiği gibi, %40 oranında spontan olarak oluşabildiği de bildirilmektedir<sup>23</sup>.

Spontan kemik açılımlarında çenelerde en çok etkilenen bölgenin oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatinal torus ve mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibula olduğu rapor edilmektedir<sup>23,20,25</sup>. Bisfosfonatı İ.V. yoldan kullanan



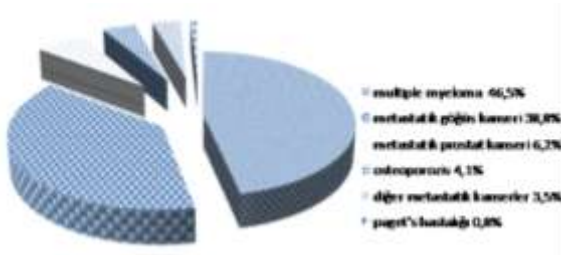
hastaların çenelerinde bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz görülme sıklığının %0.8 ile %28 oranında değiştiği, ancak oral bisfosfonat kullanan hastalarda %0.09 ile %0.34 oranında olduğu rapor edilmektedir. FDA tarafından, Eylül 2008 yılına kadar bildirilen BON olgularının % 93'ünün i.v bisfosfonat kullandıkları ifade edilmiştir. Geri kalan olgular osteoporöz nedeniyle oral bisfosfonat kullanan olgulardır<sup>25,26,27</sup>.

The American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için 3 karakteristik özellik belirlemiştir.

Bunlar;

- Devam eden ya da geçmişte uygulanmış bifosfonat terapisi
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması
- Ekspoze nekrotik kemiğin maksillada ve/ veya mandibulada en az 8 haftadır var olması<sup>28</sup>

Yapılan değerlendirmelere göre bifosfonat terapisi sonucu oluşan osteonekrozların %46,5'i multiple myeloma, %38,8'i metastatik göğüs kanseri, %6,2'si prostat kanseri, %4,1'i osteoporoz, %3,5'i diğer metastatik kanserler, %0.8'i Paget's hastalığında görülmektedir<sup>29</sup> (Grafik 1).



Grafik 1. Kemik hastalıklarını tedavi etmek amacıyla bisfosfonat kullanan hastalarda bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz sıklığı

### **Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz risk faktörleri**

BON gelişiminde risk faktörleri arasında en önemlisi ilacın çeşidi, kullanım yolu, dozu ve tedavi süresidir. 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, i.v zoledronate kullanan hastalarda bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz sıklığı % 8.6, i.v. pamidronate kullanan hasta-

larda ise %7.3 olarak bildirilmiştir. Her iki ilacı kullanan hastalarda bu oran % 21 seviyelerine çıkmaktadır<sup>30,31</sup>.

Alkilbisfosfonat kullanan hastalarda BON gelişimi daha uzun kullanım sürelerinden sonra gelir. Bu ortalama süre klodronat için 35 ay, zoledronat için 9-18 ay, pamidronat için ise 14-24 ay olarak bildirilmiştir<sup>32-34</sup>.

Diğer faktörler hazırlayıcı etkenler olup, belirgin linea mylohyoidea, torus ve ekzostoz tarzında anatomik yapılarla ilgili lokal risk faktörleri, kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, abse oluşumu, uyumsuz protezler, sağlıklı restorasyonlar, başarısız endodontik tedaviler, geniş kemik yüzeyleri açığa çıkaran cerrahi işlemler, yüksek seviyeli vazokonstiktör katkılı anestetik solüsyon kullanımları dental risk faktörleridir. Yaşlılık, cinsiyet, kanser tanısı, anemi, vasküler hastalıklar, sigara kullanımı, diyabet, kortikosteroid, östrojen tedavisi, alkolizm ve kemoterapi, bağışıklık sistemini, dokuların kanlanması, iyileşme kapasitesini olumsuz etkileyen sistemik risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir<sup>35,36</sup>.

### **Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz tedavisi ve koruyucu önlemler**

BON hastalarında tedavi planı, ağrının giderilmesini, yumuşak ve sert dokuda oluşan enfeksiyonun kontrolünü ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesini hedefler. Bisfosfonat kullanan hastaların tedavi planını oluşturabilmek için öncelikle hastalığın şiddetini ve önerilen etkili tedavi planını belirlemeliyiz<sup>28,31,37</sup> (Tablo 2).

Akut enfeksiyon bulgularının var olduğu bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularında genel yaklaşım antimikrobiyal kemoterapiyle semptomların hafifletilmesidir. Penisilin ilk tercih edilen antibiyotiktir. Klindamisin, Eikenella ve Moraxella'ya karşı etkisiz, Aktinomyces'lere karşı zayıf etkili olduğundan tercih edilmez. İnvaziv cerrahi girişimler genelde durumun daha da kötüleşmesine yol açar. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaraları, periyodik minör debridman ve yara yerinin düzenli lavajı, tedavinin temelini oluşturmaktadır<sup>38</sup>.

Tablo 2. Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneğinin (AAOMS) 2009 yılında önerdiği bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz evrelerine göre risk kategorisi

EVRE	SEMPATOM	TEDAVİ
0. EVRE	Klinik olarak nekrotik kemik yok, nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var	Tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ağız hijyeni eğitimi gerekmektedir.
1.EVRE	Klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmadan, asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik var	Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, ağız hijyeni eğitim ve devam eden bifosfonat tedavi endikasyonlarının gözden geçirilmesi
2.EVRE	Pürülan drenaj olmadan, ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı bulguları ile seyreden enfekte ekspoze nekrotik kemik var.	Geniş spektrumlu antibiyotiklerle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, ağrı kesiciler ve yumuşak doku travmasını engellemek için yüzeyel debridman
3.EVRE	Ağrı olan hastalarda nekrotik ve açığa çıkmış kemik, aşağıdaki klinik bulgulardan birinin veya daha fazlasının varlığı; ➢ alveolar kemik alanının dışında ekspoze ve nekrotik kemiğin genişlemesi (mandibulanın alt sınırı, ramus, maksillar sinüs ve maksillanın zigomatik çıkıntısı) sonucu patolojik fraktür oluşması; ➢ ekstra-oral fistül; ➢ oroantral ve/veya oronazal bağlantı; veya mandibulanın alt sınırı veya sinüs tabanında osteolizisin genişlemesi.	Antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik tedavisi ve ağrı kesici, enfeksiyon ve ağrının giderilmesi için cerrahi debridman veya rezeksiyon

Hiperbarik oksijen (HO) desteği ile anaerob ortamın indirgenmesi, neovaskülarizasyonun indüklenmesi, çevre dokulardaki enfeksiyonun kontrol altına alınması düşünülebilir. Ancak onkoloji hastalarında her zaman HO tedavi endikasyonu verilemeyebilir. HO tedavisinin anjiyojenik etkisinin olduğu bilinmektedir. HO tedavisi çene kemiklerinde görülen osteoradyonekrozun tedavisi ve önlenmesinde kesin bir tedavi yöntemi olmakla beraber bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularında yararlılığı kanıtlanmamıştır. Osteoradyonekrozun ve bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunun patofizyolojik mekanizmaları birbirinden tamamen farklıdır. Osteoradyonekrozda radyasyon gören alan hipoksiktir<sup>38,39</sup>.

BON, doğrudan osteoklastlar üzerinde gerçekleşen kimyasal toksisite nedeniyle kemiğin yeniden şekillenememesi ve yenilenememesi sonucu olduğundan HO tedavisinin yararlı olmadığı bildirilmiştir<sup>38</sup>.

Lazer tedavisinin deri ve mukozanın beslenmesi

üzerine etkinliği birçok araştırmacı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, lazer biyostimülasyon tedavisinin, bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularında özellikle yumuşak dokuda gelişen enflamasyonun kontrol altına alınıp ağrının azaltılmasında önemli katkı sağladığı yönünde sonuçlar bildirilmektedir<sup>39-42</sup>.

Ekstraoral kemik açılımlarının olduğu olgularda genel yaklaşım, flep kaldırıp nekrotik kemiğin çıkartılması, mukoza bütünlüğü sağlanacak şekilde yaranın kapatılması olmalıdır. Bu yöntem sadece hastanın mukoza bütünlüğünü sağlamakla kalmaz, akut klinik enfeksiyon bulgularını da ortadan kaldırır. Cerrahi tedaviler kemiğin iyileşmesi üzerine etkili değildir. Bisfosfonat kullanan hastalarda kemik hiçbir zaman eskisi gibi olmaz. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bisfosfonatların kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması hedeflenmelidir<sup>43,44</sup>.

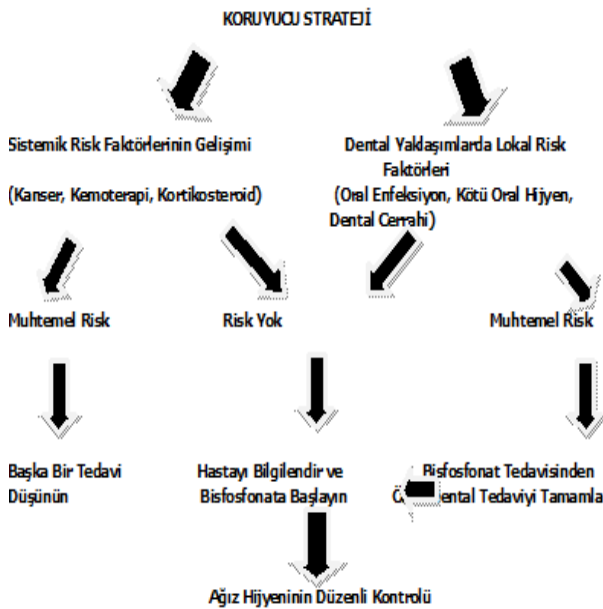
BON'un yeni tedavi yaklaşımlarında cerrahi öncesi tetrasiklin kullanımı, CT ve transilluminasyon tekniği rehberliğinde nekrotik kemiğin rezeksiyonu önerilmektedir. Bu stratejiyle antibiyotik ulaşan vital kemikte ultraviyole ışık altında floresan yansıma olacağından ameliyat sırasında rezeksiyon sınırları daha rahat belirlenebilir. Kemik rezeksiyonu Er:YAG Lazer ile bakteriler elimine edilerek, doku iyileşmesi stimüle edilerek de yapılabilir<sup>44</sup>.

Kanser hastalarında şiddetli kemik ağrısı, kırık riski veya hiperkalsemi nedeniyle bifosfonat tedavisi ertelenememekte ve hastalar bifosfonat tedavisinin dental komplikasyonları hakkında her zaman bilgilendirilememektedir. İntravenöz bisfosfonat tedavisi görecektek multiple myeloma hastalarının tedavi için gittikleri doktorların %54'ünün bifosfonat tedavisi öncesinde diş hekimlerine yönlendirilmediğini rapor etmektedir. Oysa BON koruyucu önlemlerinin başında hastaların kullanmakta oldukları ilaç ve ağız sağlığının önemi hakkında bilgilendirilmesi gelir<sup>45,20</sup>.

Bisfosfonat kullanan hastaların dental tedavisi, ilacın cinsine, kullanım yoluna, dozuna, süresine ve dişlerin tedavi ihtiyacına göre değişmektedir. İdeal olan, tedaviye başlamadan önce ağız ortamının sağlıklı hale gelmesi ve bunun devamlılığının sağlanmasıdır. Bu yaklaşım hekimler tarafından ilke olarak benimsenmeli ve hayata geçirilmelidir. Bu amaçla, 2009 yılında AAOMS'un bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz için düzenlediği

protokol uygulanmaktadır. Bu protokolün amacı, hastaları bifosfonat kullanımına başlamadan önce tedavi etmek ve kemiği enfeksiyondan korumaktır. Ancak günümüzde bifosfonat kullanan hasta sayısının artması ve BON riskinin varlığı, dental müdahalelerde diş hekimlerini kısıtlamaktadır<sup>28,37,46-48</sup>(Şekil 1).

Yeni geliştirilen test olan CTx serum testi, kemik rezorpsiyonu ve yığılmasının devamlılığını, serumdaki karboksi-terminal kollagen crosslinkler aracılığıyla ölçmektedir. CTx serum testi klinisyen için kemik rezorpsiyonunun kimyasal markıdır. Bu test sayesinde klinisyen hastalarının bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz riskini belirleyebilirler (Tablo 3).



Şekil 1. Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz gelişme riski olan hastalarda koruyucu strateji

Tablo 3. Oral bisfosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirilmesi

CTX DEĞERLERİ	OSTEONEKROZ RİSKİ
300-600 pg/mL	Risk yoktur
150-299 pg/mL	Yok veya minimal risk
101-149 pg/mL	Orta derecede risk
≤100 pg/mL	Yüksek risk

Dental tedavi yapılması gereken olgularda vazokonstrüktörsüz lokal anestetiklerin tercih edilmesi, periostun korunması, cerrahi işlemlerin olabildiğince az kemiğin açığa çıkacağı şekilde planlanıp tamamlanması, olabildiğince çekimlerden kaçınılması, mümkünse dişlerin endodontik tedaviyle ağızda tutulması, mecbur kaldığında çekim sonrası kalan kemik sivriliklerinin düzeltilip dikişle yara ağzının daraltılması, pıhtının stabilizasyonunun destekleneceği önlemlerin alınması, çekim öncesi CTX değerlerinin gözden geçirilmesi, osteonekroz riski olan hastalarda onkologla konuşularak bifosfonat kullanımına mümkünse üç ay kadar ara verilip CTX değerlerinde gerileme sağlanması, mukozaların travmadan korunması, kanamalı ve enfeksiyon riski olan tedaviler öncesinde mutlaka antibiyotik kullanılması, ağız gargaralarıyla antimikrobiyal kemoterapinin desteklenmesi, doku bütünlüğü sağlanana kadar bu tedaviye devam edilmesi gerekmektedir<sup>43,44</sup>.

Tüm bu önlemlerin alınmasına rağmen yine de BON gelişebilir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, BON patobiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış, üzerinde çalışılması, çok iyi dökümanite edilmesi, sonuçların paylaşılması, verilerin eşliğinde klinikte hastalara yönelik bir korunma ve tedavi yaklaşımı protokolü geliştirilmesi gereken bir sorun olarak üzerinde çalışılan konu olmaya devam etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteonekrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments: Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008;13:318-24.
2. Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Seminars in Cell & Developmental Biology. 2008;19:473-8.
3. Senel FC, Tekin US, Durmus A, Bagis B. Severe Osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen containing bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:562-5.
4. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. Autoimmunity Reviews 2003;2:224-8.
- 5.

6. Katz H. Endodontic implications of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *JOE* 2005;31:831-4.
7. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:5-13.
8. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
9. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839-47.
10. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, Paula AP, Guerra EN. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:14-21.
11. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. 2006 Expert panel recommendations of American Dental Association Council on Scientific Affairs.
12. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer M. Effect of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116: 195-8.
13. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:159-61.
14. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
15. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi BD, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:473-7.
16. Crépin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaws induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:547-54.
17. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, Hölzle F, Kunkel M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:285-91.
18. Ruggieo SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86:1013-21.
19. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intraoral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; bone scintigraphy as an early indicator. *J.Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-72.
20. Bedogni A, Saia G, Ragazzo B, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* 2007;41:942-5.
21. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-K. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
22. Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws. *SWISS MED WKLY* 2006;136:504-9.
23. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2010;110:46-53.
24. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144: 753-61.
25. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
26. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005;23:8580-7.
27. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353: 99-102.





28. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J* 2007;203: 641-4.
29. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 Update. Approved by the Board of Trustees January 2009.
30. Woo S, Hellentein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of International Medicine*. 2006;16:753-61.
31. Lipton A, Milton S. The safety of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 305-13.
32. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support. Care Cancer* 2010;18:1099-106.
33. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology. American Society of Hematology Education Program* 2006;515:356-60.
34. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J* 2007;203: 641-4.
35. Jung TI, et al. Osteonecrosis of jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 113.
36. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreis T. "Bis-phosphy jaws": High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:95-103
37. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2009;31:202-6.
38. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *Journal of American Dental Association* 2006;137:1144-50.
39. Marx RE, Oral and intravenous bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment., Hanover Park: Quintessence Books 2006. 68-70.
40. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004;28: 307-11.
41. Folwaczny, M., Mehl, A., Jordan, C., and Hickel, R. Antibacterial effects of pulsed Nd:YAG laser radiation at different energy settings in root canals. *J Endod.* 2002; 28, 24-9.
42. Gronqvist, A. Wistrom, J., Axner, O., and Monsen, T.J. Bactericidal effect of pulsed 1,064 nm Nd:YAG laser light on staphylococcus epidermidis is of photothermal origin: an in vitro study. *Lasers Surg Med* 2000; 27: 336-40.
43. Ninomiya T, Miyamoto Y, Ito T, Yamashita A, Wakita M, Nishisaka T. High-intensity pulsed laser irradiation accelerates bone formation in metaphyseal trabecular bone in rat femur. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 67-73.
44. Campisi G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18:168-72.
45. Çevik P: Bisfosfonat kullanılan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi. İ.Ü.Diş Hek.Fak. Öğrenci Bitirme Tezi. Danışman; Prof. Dr. Özen Doğan Onur 2009.
46. Barker K, et al. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates-associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007;139: 626-8.
47. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal* 2005; 50: 4-13.
48. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, Hölzle F, Kunkel M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:285-91.

#### Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. İsmail Doruk KOÇYİĞİT  
Kırıkkale Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fak.  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D  
Kırıkkale Merkez  
Tel: 0318 2244927  
e-Mail: dorukkocyigit@gmail.com

